SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluanxol 0,5 mg filmomhulde tabletten
Fluanxol 1 mg filmomhulde tabletten
Fluanxol 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fluanxol 0,5 mg	**:** elke tablet bevat 0,5 mg flupentixol (overeenkomend met 0,5840 mg flupentixoldihydrochloride).
Fluanxol 1 mg	**:** elke tablet bevat 1 mg flupentixol (overeenkomend met 1,168 mg flupentixoldihydrochloride).
Fluanxol 5 mg	**:** elke tablet bevat 5 mg flupentixol (overeenkomend met 5,840 mg flupentixoldihydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:
0,5 mg, 1 mg en 5 mg tabletten: lactose
5 mg tabletten: zonnegeel FCF (E 110)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Fluanxol 0,5 mg: Rond en biconvex, gele, filmomhulde tablet met de inscriptie “FD”.
Fluanxol 1 mg: Ovale en biconvex, gele, filmomhulde tablet met de inscriptie “FF”.
Fluanxol 5 mg: Ovale en biconvex, okergele, filmomhulde tablet met de inscriptie “FK”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fluanxol is bestemd voor de behandeling van psychosen en manieën.

4.2 Dosering en wijze van toediening

<u>Dosering</u>
Volwassenen
De therapie dient individueel te worden ingesteld. In zijn algemeenheid geldt dat er dient te worden begonnen met een lage dosering die, afhankelijk van de therapeutische respons, verhoogd kan worden tot de optimale dosering. De onderhoudsdosering ligt gewoonlijk tussen de 5 - 20 mg per dag in 3 giften, zonodig te verhogen tot 40 mg per dag.

Het kan eventueel 2-3 weken duren voordat een duidelijk antipsychotisch effect aantoonbaar is. In acute situaties kan een dosis van 16 - 32 mg 1 tot 4 maal per dag gegeven worden. De dosis is afhankelijk van de ernst van de toestand, alsmede van het gewicht en de leeftijd van de patiënt. Nadat de toestand is gestabiliseerd kan de dosering langzaam worden verminderd tot de onderhoudsdosering.

Ouderen
Bij ouderen dient met een lagere dosering te worden begonnen en dient de dosering, indien nodig, langzaam te worden verhoogd. Een halvering van de startdosering wordt aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Vanwege het ontbreken van klinische ervaring, wordt het gebruik van Fluanxol bij kinderen niet geadviseerd.

Verminderde nierfunctie
Fluanxol kan in normale doseringen gegeven worden aan patiënten met een verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie
Dosering dient voorzichtig te gebeuren en een serumniveaubepaling wordt geadviseerd indien mogelijk.

Wijze van toediening
De tabletten worden ingeslikt met water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Circulatoir collaps, verlaagd niveau van bewustzijn ten gevolge van iedere oorzaak (bijvoorbeeld intoxicatie met alcohol, barbituraten of opiaten) en coma.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij andere antipsychotica, dient men bedacht te zijn op het optreden van het zogenaamde maligne neurolepticasyndroom, waarin centraal staan: hyperthermie, extreme spierrigiditeit en een autonome instabiliteit. Verder kunnen zich voordoen: verhoging van het serumcreatinine-fosfokinasegehalte, leukocytose, tachypnoe, bewustzijnsveranderingen profuus zweten. Levensbedreigend is meestal de rhabdomyolyse en daarmee samenhangende nierinsufficiëntie. Patiënten met organisch hersensyndroom, mentale retardatie, en opiaat- of alcoholverslaving zijn oververtegenwoordigd bij de fatale gevallen.
Behalve algemeen ondersteunende maatregelen (externe afkoeling en rehydratie) worden vaak eerst anticholinergica en benzodiazepinen gegeven. In ernstige gevallen zijn deze farmaca onvoldoende effectief en dienen dantroleen en/of dopamine-agonisten (bromocriptine) te worden gegeven. Bij niet aanslaan van deze therapie of in een uiterst levensbedreigende situatie kan elektroconvulsietherapie levensreddend zijn. Symptomen kunnen langer dan een week aanhouden na het stoppen van het orale antipsychoticum, en nog langer indien geassocieerd met de depot vorm van het geneesmiddel.

Fluanxol dient net als andere antipsychotica voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met organisch hersensyndroom, convulsies of een gevorderde leverfunctiestoornis.

Het gebruik van Fluanxol wordt niet geadviseerd voor prikkelbare of overactieve patiënten, aangezien het activerende effect kan leiden tot verergering van hun toestand. Indien patiënten voorheen behandeld zijn met tranquillizers of antipsychotica met sederende eigenschappen dienen deze geleidelijk uitgeslopen te worden.

Zoals beschreven voor andere psychotrope middelen kan Fluanxol de reactie op insuline en glucose beïnvloeden, waardoor aanpassing van de antidiabetestherapie nodig kan zijn.

Patiënten die voor langere termijn behandeld worden, zeker met een hoge dosering, dienen zorgvuldig te worden gevolgd en periodiek geëvalueerd om te zien of de onderhoudsdosering kan worden verlaagd.

Fluanxol kan, net als andere geneesmiddelen die behoren tot de klasse van antipsychotica, een QT-verlenging veroorzaken. Een aanhoudend verlengd QT-interval kan het risico op ernstige aritmieën vergroten. Derhalve dient Fluanxol met voorzichtigheid te worden gebruikt in individuen bevattelijk voor cardiovasculaire aandoeningen (met hypokalemie, hypomagnesie, of een genetische predispositie) of met een geschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, bijvoorbeeld QT-verlenging, significante bradycardie, (<50 hartslagen per minuut), recent acuut myocardiaal infarct, decompensation cordis, of geleidingsstoornissen. Door de anti-α_1-adrenerge werking bestaat het risico

van orthostatische hypotensie. Gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met parkinsonisme (antipsychotica kunnen de symptomen verergeren) en bij patiënten met epilepsie (antipsychotica kunnen de prikkeldrempel verlagen).

Bij langdurige behandeling met antipsychotica (vooral met hoge doses) kan tardieve dyskinesie voorkomen. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren na het staken van de behandeling of zelfs nog ontstaan. Het risico van irreversibiliteit is groter bij oudere patiënten en bij patiënten met een organische hersenbeschadiging.
Het verdient aanbeveling de patiënten vanaf 3-6 maanden na de start van de therapie periodiek hierop te controleren en tevens de patiënten van te voren over dit risico te informeren.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met mictiestoornissen en prostaathypertrofie; Fluanxol kan leiden tot een verhoogde oogboldruk.

Langdurige behandeling met fenothiazinen en met hieraan structureel verwante antipsychotica in hoge doses kan leiden tot pigmentaties. Hoewel dit voor Fluanxol niet expliciet is aangetoond, verdient een periodiek oogheelkundig onderzoek aanbeveling.

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Fluanxol onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Ouderen

Cerebrovasculair
Een ongeveer 3 maal verhoogde kans op cerebrovasculaire bijwerkingen zijn gezien in placebo-gecontroleerde klinische studies in de dementiepopulatie voor sommige atypische antipsychotica. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is onbekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Fluanxol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie
Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend.

Fluanxol is niet goedgekeurd voor de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie.

Hulpstoffen
De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
De 5 mg tabletten bevatten ook zonnegeel (E 110), wat een allergische reactie kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antipsychotica versterken de dempende werking van o.a. alcohol, opioïden, antihistaminica en benzodiazepinen. Alcoholgebruik moet dus worden ontraden. Van de interactie met opioïden en met benzodiazepinen kan eventueel therapeutisch gebruik worden gemaakt.

Bij gelijktijdig gebruik van stoffen met een anticholinerge werking kunnen de symptomen van tardieve dyskinesie verergeren. Bovendien worden de anticholinerge bijwerkingen versterkt. Het gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica verhoogt het risico van het ontstaan van tardieve dyskinesie.

Verwacht kan worden dat antipsychotica de werking van dopamine-agonisten en levodopa blokkeren.

Gelijktijdig gebruik van antipsychotica en lithium vergroot het risico op neurotoxiciteit.
Gelijktijdig gebruik van metoclopramine en piperazine vergroot het risico op extrapiramidale stoornissen.

Een verlenging van het QT-interval gerelateerd aan het gebruik van antipsychotica kan verergeren door co-administratie van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval significant verlengen. Co-administratie van dergelijke geneesmiddelen dient te worden voorkomen. Relevante geneesmiddelklassen zijn:

- klasse Ia en klasse III anti-aritmica (bijvoorbeeld kinidine, amiodaron, sotalol en dofetilide)
- sommige antipsychotica (bijvoorbeeld thioridazine)
- sommige macroliden (bijvoorbeeld erythromycine)
- sommige antihistaminica (bijvoorbeeld terfenadine en astemizol)
- sommige chinolonen (bijvoorbeeld gatifloxacine en moxifloxacine)

Bovenstaande lijst is niet volledig en andere afzonderlijke geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval significant verlengen (bijvoorbeeld cisapride en lithium), zijn eveneens gecontraïndiceerd.

Fluanxol dient voorzichtig gebruikt te worden in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een verstoring in de elektrolytenhuishouding kunnen veroorzaken, zoals thiazidediuretica (hypokalemie), en geneesmiddelen die het plasmaniveau van Fluanxol kunnen verhogen omdat ze het risico op QT-verlenging en maligne aritmieën kunnen vergroten (zie rubriek 4.4).

Neuroleptica kunnen het effect van antihypertensiva versterken of verzwakken. De anti-α_1-adrenerge werking kan een versterking geven van het bloeddrukverlagende effect van fenoxybenzamine, labetalol en andere α-blokkerende sympathicolytica, alsmede van methyldopa, reserpine en andere centraalwerkende antihypertensiva. Het bloeddrukverlagende effect van guanethidine en vergelijkbaar werkende geneesmiddelen wordt verminderd.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica remmen elkaars metabolisme.

Antacida verminderen de orale opname van antipsychotica. Middelen die verhoging van de leverenzymactiviteit induceren (barbituraten, fenytoïne en carbamazepine) versnellen de afbraak van antipsychotica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Over het gebruik van flupentixol tijdens de zwangerschap zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder flupentixol), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Flupentixol dient niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding
Flupentixol wordt in zeer geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. De relatieve kinddosis bedraagt rond 0,5%. Effecten van het gebruik van therapeutische doses van flupentixol op de zuigeling zijn niet uit te sluiten.

Bij een besluit over het handhaven/stoppen van borstvoeding tijdens gebruik van flupentixol, dienen de voordelen van borstvoeding afgewogen te worden tegen de mogelijke risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid
Bij de mens zijn bijwerkingen gemeld zoals hyperprolactinemie, galactorroe, amenorroe, verminderd libido, erectiele disfunctie en falende zaadlozing (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen kunnen een negatieve invloed hebben op het seksueel functioneren en de vruchtbaarheid bij vrouwen en mannen. De effecten zijn reversibel na staken van de medicatie.

In dierstudies is een effect op fertiliteit gezien (zie rubriek 5.3).

Indien klinisch significante hyperprolactinemie, galactorroe, amenorroe of seksuele disfuncties optreden, dient een verlaging van de dosering (indien mogelijk) of het staken van de medicatie te worden overwogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fluanxol is een niet-sedatief geneesmiddel indien een lage tot gemiddelde dosis wordt gebruikt.
Echter, bij alle patiënten die een psychoactief geneesmiddel krijgen voorgeschreven kan een mate van verstoring van de algemene aandacht en concentratie worden verwacht. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en vermogen machines te gebruiken wordt beïnvloed

4.8 Bijwerkingen

Tijdens de behandeling met antipsychotica kunnen met name in het begin van de behandeling en/of bij het verhogen van de dosering, de volgende extrapiramidale stoornissen optreden:
- dosisafhankelijke parkinsonachtige verschijnselen (hypokinetisch of hypokinetisch-rigide syndroom);
- acute dyskinetische-distone verschijnselen;
- dosisafhankelijke akathisie.

Bovendien kunnen incidenteel andere onwillekeurige motorische verschijnselen optreden.
Profylactische behandeling met antiparkinsonmiddelen is niet aanbevolen.

Na langdurig gebruik (na maanden tot jaren) kunnen bewegingsstoornissen (in het bijzonder tardieve dyskinesie) ontstaan, zowel tijdens als na de behandeling (zie 4.4 en 4.5). Antiparkinsonmiddelen verlichten tardieve dyskinesie niet en kunnen ze verergeren. Een verlaging van de dosis of, indien mogelijk, het stoppen van de therapie wordt aanbevolen. Bij aanhoudende akathisie kan een benzodiazepine of propranolol nuttig zijn.

De frequenties zijn gebaseerd op data uit literatuur en spontane meldingen.
De tabel hieronder wordt de volgende conventie gebruikt:
MedDRA Orgaan systeem / gewenste term
zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, <1/10); soms (≥ 1/1,000, <1/100); zelden (≥1/10,000, <1/1,000); zeer zelden (<1/10,000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Orgaan systeem	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid, anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zelden	Hyperprolactinemie[*]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Gestimuleerde eetlust, gewicht verhoogd
	Soms	Verminderde eetlust
	Zelden	Hyperglykemie, glucosetolerantie abnormaal
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia, depressie en dysforie, zenuwachtigheid, agitatie[$], verminderd libido
	Soms	Verwarde toestand, agressie
	Niet bekend	Delirium[$]
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Somnolentie, akathisia, hyperkinesie, hypokinesie
	Vaak	Tremor, dystonie, duizeligheid, hoofdpijn
	Soms tot zelden	Tardieve dyskinesie, dyskinesie, Parkinsonisme, spraakstoornis, convulsie, stoornis van aandacht, amnesie
	Zeer zelden	Neuroleptisch maligne syndroom
Oogaandoeningen	Vaak	Accommodatieafwijking, gezichtsvermogen afgenomen[$]
	Soms	Oculogyratie
	Niet bekend	Oculaire hypertensie[$]
Hartaandoeningen	Vaak	Tachycardie, hartkloppingen
	Zelden	Elektrocardiogram QT verlengd
Bloedvataandoeningen	Soms	(Orthostatische) hypotensie, opvlieger
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond[$]
	Vaak	Speekselhypersecretie, constipatie, braken, dyspepsie, diarree, dysfagie
	Soms	Abdominale pijn, nausea, flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Soms	Leverfunctietests abnormaal
	Zeer zelden	Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrose, pruritus
	Soms	Rash, fotosensitiviteitsreactie, dermatitis
	Niet bekend	Pigmentatieaandoening (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie
	Soms	Spierrigiditeit, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urinelozingsaandoening[$], urineretentie[$]
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Niet bekend	Neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6).
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Falende zaadlozing[*], erectiele disfunctie[*]
	Zelden	Gynaecomastie[*], galactorroe[*], amenorroe
	Niet bekend	Menstruatiestoornis[*], priapisme[*], retrograde ejaculatie[*]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie, vermoeidheid

Er zijn bij het gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose. Frequentie niet bekend.
Net als voor andere geneesmiddelen die behoren tot de klasse van antipsychotica, is voor Fluanxol melding gemaakt van QT-verlenging, ventriculaire aritmieën - ventriculaire fibrillatie, ventriculaire tachycardie, hartstilstand, Torsade de Pointes en plotselinge onverklaarde dood (zie rubriek 4.4).

Het abrupt stoppen van Fluanxol kan gepaard gaan met ontwenningsverschijnselen. De meest voorkomende symptomen zijn nausea, braken, anorexia, diarree, rinorroe, zweten, spierpijn, paresthesie, slapeloosheid, rusteloosheid, angst en agitatie. Ook kan een patiënt vertigo, afwisselend

gevoel van koud en warm, en tremor ervaren. In het algemeen beginnen deze symptomen 1 tot 4 dagen na het stoppen van de behandeling en nemen ze na 7 tot 14 dagen weer af.

Insomnia (van voorbijgaande aard) en onrust komen voornamelijk voor na een switch van een antipsychoticum met sedatieve effecten.

[$] Ten gevolge van anticholinerge werking kunnen de volgende verschijnselen optreden: droge mond, visusstoornissen (cycloplegie), verhoogde oogboldruk, urinelozingsaandoeningen en urineretentie. Ook kan een anticholinerg effect leiden tot centrale effecten, zoals agitatie en delirium; dit laatste komt vooral bij bejaarden voor.

[*] Antipsychotica veroorzaken als regel een dosisafhankelijke stijging van de prolactineconcentratie. Deze stijging kan aanleiding geven tot galactorroe, tot cyclusstoornissen bij vrouwen en tot impotentie bij mannen die voorheen geen sexuele stoornissen hadden.
Bij langdurig gebruik van derivaten van fenothiazinen of van een van fenothiazine afgeleide structuur zijn gevallen van gynaecomastie voorgekomen. Verder kunnen zich bij mannen erectie- en ejaculatiestoornissen voordoen (o.a. priapisme en retrograde ejaculatie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdoseringsverschijnselen kunnen worden verwacht bij inname van meerdere honderden milligrammen Fluanxol door volwassenen.

Symptomen
De belangrijkste effecten na overdosering met flupentixol zijn depressie van het centraal zenuwstelsel, convulsies, extrapiramidale symptomen, tachycardie, aritmieën, hypotensie en ademhalingsdepressie. Verder kunnen onder andere lethargie, agitatie, ataxie, hyper- of hypothermie, maligne neurolepticum syndroom, miosis en speekselvloed optreden.

ECG-veranderingen, QT-verlenging, Torsade de Pointes, hartstilstand en ventriculaire aritmieën zijn gemeld wanneer een overdosis was ingenomen samen met andere geneesmiddelen die het hart beïnvloeden.

Behandeling
Opnemen op een intensive care afdeling is noodzakelijk. Behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Behandeling met fysostigmine wordt afgeraden in verband met een mogelijk negatief effect op de ademhaling en circulatie.

Maagspoeling dient zo spoedig mogelijk binnen 1 uur na ingestie te worden uitgevoerd na orale inname en geactiveerde kool kan worden toegediend (laten braken zal in de meeste gevallen geen zin hebben wegens het mogelijke anti-emetische effect). Herhaald toedienen van geactiveerde kool en een laxans is zinvol, aangezien er een enterohepatische kringloop plaatsvindt.

Maatregelen ter ondersteuning van het respiratoire- en cardiovasculaire systeem dienen te worden ingesteld. In verband met een mogelijke verdere daling van de bloeddruk dient epinefrine (adrenaline) niet te worden gebruikt.

Bloeddrukdaling behandelen door aanvulling van het circulerend volume met plasma of een plasmavervangingsmiddel. Bij onvoldoende effect kan o.a. dopamine worden toegediend.

Bij aritmieën is toediening van natriumbicarbonaat eerste keus. Cardioversie geniet de voorkeur boven anti-arrhythmica, zoals lidocaïne en fenytoïne. Het gebruik van anti-arrhytmica is controversieel. Kinidine en procaïnamide zijn gecontraïndiceerd, vanwege hun natriumkanaal blokkerende werking. Convulsies kunnen worden behandeld met diazepam, extrapiramidale symptomen met biperideen.

Van geforceerde diurese, hemodialyse of hemoperfusie is weinig effect te verwachten daar deze niet zinvol is bij het grote verdelingsvolume en de hoge eiwitbinding van flupentixol. Voorts zal de behandeling ondersteunend moeten zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Neuroleptica (antipsychotica), ATC-code: N 05 AF 01

Werkingsmechanisme

Fluanxol (flupentixol) is een antipsychoticum uit de thioxantheenreeks. Antipsychotica zijn geneesmiddelen die hallucinaties en wanen doen verbleken dan wel verdwijnen. Hierdoor kan de met deze symptomen samenhangende angst afnemen en/of verdwijnen.

Het antipsychotische effect van antipsychotica is nauw gecorreleerd aan hun vermogen om dopamine receptoren te blokkeren. Antipsychotica kunnen naar gelang hun affiniteit voor de adenylaatcyclase gekoppelde dopamine D_1-receptoren en de dopamine D_2-receptoren worden verdeeld in verschillende groepen. Thioxanthenen zoals flupentixol vertonen in tegenstelling tot de andere antipsychotica (fenothiazinen, butyrofenonen, difenylbutylpiperidinen en benzamiden) naast de dopamine D_2-receptoren grote affiniteit voor de dopamine D_1-receptoren. Daarnaast vertoont flupentixol affiniteit voor de serotonerge (5-HT_2) en adrenerge (α_1) receptoren, echter minder dan chloorprotixeen, fenothiazinen in hoge dosering en clozapine;er is slechts geringe affiniteit voor cholinerge muscarine receptoren.

Flupentixol heeft slechts geringe antihistaminerge eigenschappen en geen α_2-adrenoceptorblokkerende activiteit.
Met het stijgen van de doses neemt het antipsychotisch effect toe.
In een dagdosis kleiner dan 25 mg heeft Fluanxol bijna geen aspecifiek sederende werking; in hogere doses moet echter met een zekere sedatie rekening worden gehouden.

Zoals de meeste andere neuroleptica verhoogt Fluanxol de serum prolactineconcentratie op een dosisafhankelijke manier.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De volgende data betreft de actieve cis(Z)-isomeer.

Absorptie

Flupentixol wordt snel geabsorbeerd na orale toediening, de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt na ongeveer 4 uur (1-8 uur). De biologische beschikbaarheid na orale toediening is ongeveer 40% ten opzichte van de intraveneuze toediening.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume $(V_d)_\beta$ bedraagt ongeveer 14 l/kg. Het percentage eiwitbinding is ongeveer 99%.

Biotransformatie

Het metabolisme in de lever van Fluanxol verloopt via drie routes: sulfoxidatie, zijketen N-dealkylering en glucuronidezuur conjugatie. De metabolieten zijn in lagere concentratie aanwezig dan flupentixol en zijn farmacologisch inactief.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 uur en de gemiddelde systemische klaring bedraagt ongeveer 0,29 l/min.
De excretie vindt voornamelijk plaats door middel van uitscheiding via de faeces (>60 %), maar ook in enige mate via de urine. Het excretiepatroon gezien na toediening van met tritium gelabeld Fluanxol in de mens toonde een 4 maal zo grote excretie via de faeces in vergelijking met de uitscheiding via de urine.

Fluanxol wordt in kleine mate uitgescheiden via de moedermelk. De verhouding melkconcentratie/serumconcentratie is gemiddeld 1,3.

Lineariteit/non-lineariteit
De kinetiek is lineair. De evenwichtsconcentratie (steady state) wordt bereikt na ongeveer 7 dagen. De gemiddelde steady-state concentratie bij een orale dosering van 5 mg eenmaal daags is ongeveer 1,7 ng/ml (3,9 nmol/l).

Oudere patiënten
Beperkte gegevens zijn bekend over het gebruik van flupentixol in oudere patiënten. Men dient rekening te houden met mogelijk hogere serumconcentraties (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie
Op basis van de bovengenoemde eliminatie kenmerken is het aannemelijk dat een verminderde nierfunctie waarschijnlijk weinig invloed zal hebben op het serumniveau van het geneesmiddel.

Verminderde leverfunctie
Geen data beschikbaar.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)
Een minimale (concentratie gemeten direct voor toediening van een dosis) serum (plasma) concentratie van 1-3 ng/ml (2-8 nmol/l) wordt aanbevolen voor onderhoudsbehandeling van schizofrene patiënten met een mild-matig ziektebeeld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute en chronische toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit, duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

In dierexperimenteel onderzoek naar de reproductietoxiciteit zijn er geen aanwijzingen voor teratogene effecten waargenomen en zijn embryotoxische effecten (post-implantatie verlies/verhoogde kans op absorptie of occasionele abortussen) alleen waargenomen bij maternaal toxische doseringen.
In fertiliteitstudies bij ratten had flupentixol een beperkte invloed op de kans op zwangerschap bij vrouwtjesratten. Deze effecten werden gezien bij toediening van doseringen ver boven die bij klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:
Betadex
Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Microkristallijne cellulose (E 460)
Natriumcroscarmellose (E 466)
Talk (E 553 B)
Plantaardige olie, gehydrogeneerd
Magnesiumstearaat (E 572)

<u>Coating en kleur (0,5 en 1 mg):</u>
Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol / PEG 3350
Talk
Geel ijzer-oxide (E 172)
Macrogol / PEG 6000

<u>Coating en kleur (5 mg):</u>
Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Macrogol / PEG 3350
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Titaniumdioxide (E171)
Zonnegeel FCF (E110)
Macrogol/PEG 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluanxol 0,5 mg, 1 mg en 5 mg filmomhulde tabletten in hoge dichtheid polyetheen tablettencontainer met 100 stuks.
Fluanxol 1 mg filmomhulde tabletten in Al/UPVC/PVdC doordrukstrip EAG (56 stuks).

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lundbeck B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Tel. 020-6971901

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fluanxol 0,5 mg, filmomhulde tabletten:	in het register ingeschreven onder RVG 108182
Fluanxol 1 mg, filmomhulde tabletten:	in het register ingeschreven onder RVG 108183
Fluanxol 5 mg, filmomhulde tabletten:	in het register ingeschreven onder RVG 108184

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 augustus 2013

Datum van laatste verlenging: 6 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 23 juli 2020